

## Клинико-патогенетическое значение ТТV инфекции

**В.М. Семенов<sup>1</sup>, Т.И. Дмитраченко<sup>1</sup>, С.К. Зенькова<sup>1</sup>, С.К. Егоров<sup>1</sup>, И.А. Лятос<sup>1</sup>,  
А.А. Марченко<sup>1</sup>, А.Н. Кизименко<sup>1</sup>, К.А. Савочкина<sup>1</sup>, Т.А. Аксиноушкина<sup>1</sup>, А.М. Каштанов<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Витебская областная клиническая больница, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №6. – С. 9-17.

## Clinical and pathogenetic significance of TTV infection

**V.M. Semenov<sup>1</sup>, T.I. Dmitrachenko<sup>1</sup>, S.K. Ziankova<sup>1</sup>, S.K. Yahorau<sup>1</sup>, I.A. Lyatos<sup>1</sup>,  
A.A. Marchenko<sup>1</sup>, A.N. Kizimenka<sup>1</sup>, K.A. Savochkina<sup>1</sup>, T.A. Aksinushkina<sup>1</sup>, A.M. Kashtanov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(6):9-17.

---

### Резюме.

В обзоре представлены сведения о torque teno virus (TTV), открытом в 1997 году группой японских исследователей. В последние годы установлено, что TTV с высокой частотой обнаруживается у пациентов с различными заболеваниями и у здорового населения. По мере проведения вирусологических, эпидемиологических исследований и клинических наблюдений произошла эволюция взглядов на роль TTV для человека. Первые представления о гепатотропности TTV изменялись, появились сведения о политропизме вируса, что опровергает отнесение его только к вирусам, вызывающим развитие гепатита. Установленная высокая распространенность TTV в человеческой популяции позволила ряду исследователей предположить возможность персистенции вируса в организме в составе вирома. Особый интерес к TTV обусловлен тем, что данный вирус может быть маркером иммунной дисфункции, указывающим на подавление иммунитета после трансплантации солидных органов и в целом ряде заболеваний человека. В связи с этим важными являются результаты исследований о сроках и путях проникновения вируса в организм человека, возможности вертикальной передачи TTV от матери к ребенку и динамике вирусной нагрузки у пациентов с различной патологией.

*Ключевые слова: torque teno virus (TTV), эпидемиология, патогенез.*

### Abstract.

The review provides information on torque teno virus (TTV), discovered in 1997 by a group of Japanese researchers. In recent years, it has been established that TTV is found with high frequency in patients with various diseases and in healthy population. As virological, epidemiological studies and clinical observations have been conducted, views on the role of TTV in humans have evolved. The first ideas about the hepatotropic nature of TTV have changed, information about the polytropism of the virus has appeared, which refutes its attribution only to viruses that cause the development of hepatitis. The established high prevalence of TTV in the human population has allowed some researchers to suggest the possibility of persistence of this virus in the body as a part of the virome. Particular interest in TTV is due to the fact that this virus may be a marker of the immune dysfunction, indicating immune suppression after solid organ transplantation and a number of human diseases. In this regard, the results of studies on the timing and routes of its penetration into the human body, the possibility of vertical transmission of TTV from mother to child, and the dynamics of the viral load in patients with various pathologies are important.

*Keywords: torque teno virus (TTV), epidemiology, pathogenesis.*

### Характеристика torque teno вируса

Torque teno вирус (TTV) впервые был выделен в 1997 году группой японских ученых при исследовании сывороток крови пациентов с посттрансфузионным гепатитом, не имеющих маркеров известных парентеральных гепатитов, и первоначально изучался как возможное дополнение к списку вирусов, их вызывающих. Однако первоначальная гипотеза о том, что он может быть важной причиной криптогенного гепатита, не подтвердилась, хотя возможность TTV вызывать поражение печени при определенных обстоятельствах не исключена. Вскоре после открытия вируса стало очевидно, что TTV не связан ни с гепатитом, ни с какими-либо другими известными заболеваниями, поскольку часто встречается как у здоровых, так и у больных людей [1].

Геном TTV представляет собой ковалентно замкнутую одноцепочечную кольцевую ДНК размером от 3,5 до 3,8 кб, имеющую ряд особенностей, характерных для цирковирусов животных. Вирусная частица TTV имеет диаметр от 30 до 32 нм, при этом лишена внешней липидной оболочки, что обеспечивает устойчивость вируса к инактивации химическими и физическими агентами [1, 2].

Для TTV характерен высокий уровень разнообразия нуклеотидных последовательностей. Чрезвычайно высокая степень полиморфизма ДНК является основанием для разделения изолятов TTV на большое количество генотипов или видов. Различные генотипы TTV формируют пять отдельных филогенетических групп (G1–G5), разница в их нуклеотидной последовательности составляет более 40%. Вирусы, имеющие менее значимые различия в нуклеотидных последовательностях (11-30%), относят к генотипам, число которых в настоящее время насчитывает более 30, а по отдельным данным – более 50. Число генотипов постоянно увеличивается с внедрением новых молекулярно-генетических методов, обладающих все большей чувствительностью и специфичностью [3, 4].

Отдельные генотипы TTV заметно различаются по распространению [5, 6]. Существуют ли между генотипами биологические или патогенные различия, неизвестно. Однако есть предположение, что различные генетические варианты различаются и антигенно. Кроме того, имеющаяся генетическая гетерогенность TTV ограничивает чувствительность многих ПЦР-методов, ис-

пользуемых для выявления вируса. Кодированная область генома TTV содержит не менее четырех открытых рамок считывания (ORF), одна из которых включает три гипервариабельных участка. Нетранслируемая область (UTR) не отличается у различных генотипов вируса и представляет собой мишень для ПЦР-детекции. Подобно другим вирусам с кольцевым геномом, репликация TTV осуществляется по катящемуся кругу и сопровождается лизисом инфицированных клеток [3].

Пока точно не установлено, в каких клетках происходит репликация TTV, хотя известно, что основным источником TTV в периферической крови являются Т-лимфоциты. Помимо клеток крови, TTV, как предполагается, может быть обнаружен практически во всех тканях и жидкостях и, вероятно, является пантропным. Подтверждением этому служит обнаружение ДНК TTV с достаточно высокой вирусной нагрузкой в грудном молоке, респираторном секрете, слюне, однако полный спектр клеток, поддерживающих репликацию TTV в организме, неизвестен [3, 7].

### Эпидемиологические особенности TTV инфекции

Наиболее значимой особенностью TTV является необычайно высокая распространенность хронической виремии у условно здоровых людей. В общей популяции TTV может быть обнаружен у 2-90% населения, а в некоторых странах распространенность TTV инфекции составляет почти 100% [3, 8]. Так, у здоровых доноров TTV был обнаружен от 4% обследуемых в Иране до 96% в Иордании. В Европе, где число исследований, направленных на обнаружение TTV инфекции, значительно выше, чем в других регионах, вирусная ДНК при проведении ПЦР-исследований донорской крови обнаружена от 46% образцов в Италии до 76% в соседней Австрии [9, 10].

Хотя в настоящее время не было установлено прямой связи TTV ни с одним заболеванием человека, известно, что даже у здоровых лиц вирусная нагрузка в плазме крови может варьировать от  $10^2$  до  $10^8$  коп/мл [9-11]. Предполагается, что TTV может вызывать продолжительные и даже хронические инфекции, при этом исходы заболеваний остаются неизвестными [3, 8]. В то же время, все больше исследователей склоняется к тому, что TTV представляет собой основной компонент виroma человека [12]. ДНКемия TTV обычно регистрируется у здоровых инфицированных людей и

остаётся относительно стабильной по величине в течение многих лет [13]. Пути передачи вируса точно не установлены, однако недавно опубликованные результаты проведенных лонгитюдных исследований показали, что почти все дети, включенные в группу наблюдения, оказались инфицированы TTV в течение первых 4 лет жизни. Таким образом, вероятно, передача вируса может происходить через грудное молоко, слюну. Указывается также на то, что TTV выделяется с калом, мочой, носовой жидкостью, следовательно, может передаваться фекально-оральным или воздушно-капельным путями. Кроме того, ещё одним путем передачи инфекции является парентеральный, реализуемый при переливании крови, что не исключает возможность инфицирования в медицинских учреждениях. В некоторых исследованиях были продемонстрированы доказательства вертикальной передачи вируса [3, 14, 15].

Различные генотипы вируса распространены неравномерно. Наиболее часто в различных географических регионах встречаются геногруппы 1 и 3, а геногруппа 2, как правило, выявляется редко. Нередко также встречается коинфекция несколькими генотипами и геногруппами TTV [7, 8]. У большинства людей можно обнаружить два различных генотипа, а некоторые инфицированы сразу несколькими генотипами, относящимися к четырем различным геногруппам [14]. Существуют не только различия в распространённости TTV по всему миру, но указывается также на то, что распространённость определенных генотипов может отличаться в зависимости от изучаемой популяции [3, 13, 16].

### **Взаимодействие TTV и иммунной системы**

При персистенции TTV осуществляется синтез вирусных белков, обеспечивающих репликацию вируса и обладающих иммуногенностью [6, 17]. Репликативный цикл TTV в организме человека сопровождается синтезом имеющей патогенетическое значение микро-РНК (miRNA), которая способствует уклонению вируса от реакции иммунной системы и может оказывать регулирующее влияние, направленное на реактивацию вируса [3, 18, 19]. В то же время в лонгитюдных исследованиях, отслеживающих уровень ДНК TTV, показано, что даже TTV-отрицательные пациенты становятся TTV-положительными под влиянием иммуносупрессивных факторов [20].

Можно предположить возможную взаимосвязь между количеством ДНК вируса и уровнем иммунного контроля вирусемии TTV.

Результаты представленных научных исследований показывают, что вирусная нагрузка TTV в плазме крови у лиц с нарушением функции иммунной системы выше, чем в популяции здоровых людей. Уровень ДНК TTV может незначительно или существенно изменяться в результате иммунных нарушений, обусловленных иммуносупрессивной терапией, трансплантацией, химиотерапией. В связи с этим ряд авторов предлагают использовать вирусную нагрузку TTV в качестве эндогенного маркера иммунного статуса человека [21]. Это подтверждается результатами многих исследований, указывающих на то, что уровень ДНКемии TTV у реципиентов солидных органов и костного мозга имеет колебания в широком диапазоне и четко связан с состоянием иммуносупрессии. Принято считать, что уровень ДНК TTV в периферической крови реципиента не только прямо коррелирует с интенсивностью иммуносупрессии хозяина, но и может явиться предиктором отторжения аллотрансплантата при низкой вирусной нагрузке или инфекционных осложнений при высокой вирусной нагрузке [22, 23].

В эксперименте установлено, что клонированная ДНК TTV является активатором продукции провоспалительных цитокинов клетками селезенки мышей, и этот эффект опосредуется toll-подобным рецептором. Таким образом, TTV может стимулировать воспалительные реакции, а концентрация TTV может коррелировать с тяжестью заболеваний, при которых воспаление играет особенно важную патогенетическую роль [24]. Так, ДНК TTV достаточно часто обнаруживается в плазме и дыхательных путях лиц с хроническими воспалительными заболеваниями легких (хронические бронхоэктазы или хронические обструктивные заболевания легких) [25, 26]. На моделях *in vitro* показана способность TTV стимулировать воспалительные реакции [27]. Не исключено также, что репликацию TTV запускает провоспалительная среда. Характерная для COVID-19 лимфопения и избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), повреждению тканей и, в конечном итоге, полиорганной недостаточности и смерти, могут быть связаны с TTV [28-32].

Хотя первоначально было принято считать, что TTV является гепатотропным, и исторически

он ассоциировался с острыми и хроническими заболеваниями печени, в последующем доказательства, подтверждающих это предположение, не было получено [33]. По мере изучения ТТV произошла значительная эволюция взглядов на роль вируса в развитии патологии у человека.

Особенностью ТТV является его способность циркулировать в виде смеси различного количества генотипов в крови и многих других тканях в течение длительного периода времени или пожизненно. Общая нагрузка ТТV в крови широко варьирует в зависимости от того, насколько активно вирус реплицируется в Т-лимфоцитах, которые, вероятно, являются основным местом репликации вируса. Дисбаланс иммунной системы оказывает значительное влияние на репликацию ТТV. Так, ВИЧ-1-инфицированные люди и другие лица с ослабленным иммунитетом имеют более высокие концентрации ТТV в крови, чем здоровые, что свидетельствует о существовании корреляции между тяжестью иммуносупрессии у пациентов и уровнем ДНК вируса. Установлена связь между высокой вирусной нагрузкой ТТV и низким количеством Т-лимфоцитов CD4, а также с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ и клиническими проявлениями СПИДа [31]. Было обнаружено, что уровень вирусной нагрузки ТТV обратно коррелирует с процентным содержанием CD8<sup>+</sup>/CD57<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, считающихся маркером иммунной компетентности, у гематологических пациентов с лимфомой и миеломой, получавших высокодозную химиотерапию [20]. При этом скорость снижения пиковых концентраций ДНК ТТV до исходного уровня соответствовала времени, необходимому для восстановления иммунной системы до следующего курса химиотерапии [20]. В то же время, степень истощения лимфоцитов сразу после индукционной иммуносупрессии влияла на краткосрочную кинетику, но не изменяла долгосрочной кинетики вирусемии ТТV [27, 34]. Аналогичные результаты получены при исследованиях, оценивающих роль и потенциальную функцию вирусной нагрузки ТТV как эндогенного маркера иммунной функции и уровня подавления иммунитета у реципиентов солидных органов, нелеченого солидного рака, аутологичной или аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [35-40].

В настоящее время есть данные, указывающие на то, что иммунный контроль репликации ТТV может снижаться с возрастом и зависит от пола. D. Focosi и соавторами показано, что ДНК

ТТV определялась с частотой 45% у лиц 18-22 лет и 75% в группе старше 60 лет. [36] Кроме того, обнаружена взаимосвязь вирусной нагрузки ТТV с инфицированием другими персистентными вирусами. Так, инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ) в значительной степени коррелировало с более высоким уровнем ДНК ТТV, особенно в более молодом возрасте. У некоторых пациентов после трансплантации пику вирусемии ТТV также предшествовала реактивация ЦМВ. Этот феномен предполагает, что реактивация ЦМВ сама по себе вызывает иммунные нарушения или что иммунные состояния, которые вызывают реактивацию ЦМВ, также благоприятствуют репликации ТТV. Определение порядка причинно-следственной связи имеет очевидные последствия в отношении использования вирусемии ТТV в качестве прогностического маркера [38].

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию, ВИЧ-инфицированных пациентов, реципиентов солидных органов и гемопоэтических стволовых клеток предполагают возможность использования ТТV как маркера оценки функциональной иммунной компетентности [20, 39, 40]. Чрезвычайно высокая распространенность ТТV, его способность вызывать хроническое инфицирование без определенных клинических проявлений являются основными сдерживающими факторами для ассоциации с заболеванием, при этом обеспечивает условия для того, чтобы стать маркером иммунного статуса.

Регуляция ТТV-вирусемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии, как оказалось, специфически связана с модуляцией клеточного звена иммунной системы. В течение первой недели госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии высокие уровни ДНК ТТV сопровождалось снижением количества Т-клеток и высокой экспрессией IL15. Кроме того, снижение регуляторных Т-клеток, увеличение NK-клеток и высокая экспрессия IFN $\gamma$  ассоциировались с ДНКемией ТТV. Высокая вирусная нагрузка ТТV у пациентов отделения интенсивной терапии наблюдалась значительно чаще, чем у здоровых лиц, но несопоставимо ниже, чем у пациентов, перенесших трансплантацию. Обращает на себя внимание и отмеченная связь высокой вирусной нагрузки ТТV с потребностью во вспомогательной вентиляции легких [41, 42].

Предположение, что ТТV может служить эндогенным маркером иммунного статуса человека

в более широких условиях, в последние годы высказывается рядом исследователей [40, 43]. Это имеет особое значение в связи с тем, что имеющиеся в настоящее время методы функциональной оценки иммунной компетентности являются антигенспецифическими и/или требуют наличия ткани-мишени. Они трудоемки и плохо стандартизированы. Быстрая и дешевая количественная оценка ТТV с использованием ПЦР в реальном времени в этой связи имеет определенные преимущества. Оценка использования данного маркера в качестве фактора, определяющего риск развития бактериальных осложнений и риск неэффективности проводимой антибактериальной терапии, требующей изменения дозирования антибактериальных лекарственных средств, назначения комбинированной терапии, в этой связи является целесообразной. Это имеет первостепенное значение и у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, где риск нозокомиальных бактериальных осложнений особенно высок.

Хотя предполагается, что уровень ТТV вирусемии характеризует «иммунную функцию», неизвестно, какую именно часть иммунной системы он отражает. Клеточный иммунитет, вероятно, контролирует количество клеток, продуцирующих вирус, в то время как гуморальный иммунитет нейтрализует циркулирующий вирус, что требует доказательства. Таким образом, влияние иммунодепрессантов на ТТV-нагрузку, а также взаимосвязь между ТТV-нагрузкой и различными маркерами иммуномониторинга требуют дальнейшего изучения.

### Лабораторная диагностика ТТV инфекции

Точное понимание того, как и насколько иммунитет модулирует репликацию ТТV, чрезвычайно важно для использования ПЦР-мониторинга ТТV-вирусемии в качестве способа оценки иммунной функции. ПЦР на ТТV успешно используется в ретроспективных и проспективных исследованиях, и в настоящее время проводится ее стандартизация [33].

При интерпретации результатов ПЦР-исследований, часто являющихся противоречивыми, следует проявлять определенную осторожность, поскольку многие из этих исследований проводились с использованием различных ПЦР-анализов, имеющих более высокий или более низкий предел обнаружения. Официального

стандарта для калибровки количественных тестов пока не существует, а до недавнего времени не было и оценки качества коммерческих тест-систем. В результате чаще всего исследователи вынуждены разрабатывать собственные тесты для обнаружения и количественного определения вируса, обладающие различной чувствительностью. Ввиду огромного генотипического разнообразия ТТV и различной чувствительности ПЦР-тестов, применяемых для выявления вируса, исследования, посвященные определению вирусной нагрузки, трудно сравнивать. Разработка надежного коммерческого ПЦР-теста для обнаружения ТТV в будущем значительно упростит сравнение результатов исследований, посвященных изучению частоты циркуляции вируса, вирусной нагрузки у различных групп населения и его персистенции в различных органах и тканях пациентов. Важно учитывать и тот факт, что некоторыми исследователями показано, что у лиц, несущих больше геногрупп ТТV, вирусная нагрузка в целом выше. Несмотря на возможность того, что как высокоположительные, так и отрицательные ТТV-нагрузки не всегда представляют собой иммунологический контроль, в многочисленных исследованиях показана тесная связь между высокой ТТV-нагрузкой и риском инфицирования реципиента солидных органов, а также связь между низкой ТТV-нагрузкой и риском отторжения аллографта. Определяемая высокая и низкая нагрузка ТТV, как оказалось, зависит от используемого метода, типа трансплантации органов и периода наблюдения. Однако почти все исследования по данной тематике проводились с использованием своего собственного теста, при этом показано, что корреляция между низким уровнем ТТV и отторжением сильнее, чем корреляция между высоким уровнем ТТV и риском инфицирования [3, 21, 44].

### Литература

1. Bisceglie, A. M. D. TT virus and other anelloviruses [Electronic resource] / A. M. D. Bisceglie // UpToDate. 2023. Mode of access: <https://www.uptodate.com/contents/tt-virus-and-other-anelloviruses/print>. Date of access: 19.01.2024.
2. Virus Taxonomy : Classification and Nomenclature of Viruses : Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / ed: A. M. Q. King [et al.]. Amsterdam [et al.] : Elsevier, 2012. 1327 p.
3. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker / E. J. Gore, [et al.] // Front. Med. (Lausanne). 2023 Jul. Vol. 10. Art. 1168400.

4. Sarairah, H. The molecular epidemiology and phylogeny of Torque teno virus (TTV) in Jordan / H. Sarairah, S. Bdour, W. Gharaibeh // *Viruses*. 2020 Jan. Vol. 12, N 2. P. 165.
5. Torquetenovirus: распространенность и особенности ПЦР-диагностики / О. В. Осипкина [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. 2018. № 3. С. 85–90.
6. Современные представления о роли torque teno virus (TTV) при заболеваниях печени / И. В. Маев [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020. Т. 30, № 4. С. 7–22.
7. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside / D. Focosi [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2016 Jul. Vol. 22, N 7. P. 589–593.
8. Viruses, friends, and foes: the case of Torque teno virus and the net state of immunosuppression / N. Redondo [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2022 Apr. Vol. 24, N 2. Art. e13778.
9. Prevalence and loads of torquetenovirus in the European MARK-AGE study population / F. Giacconi [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020 Sep. Vol. 75, N 10. P. 1838–1845.
10. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects / R. Giacconi [et al.] // *Exp. Gerontol.* 2018 Oct. Vol. 112. P. 103–111.
11. Seroprevalence of Torque Teno Virus in hemodialysis and renal transplant patients in Australia: A cross-sectional study / J. S. Davis [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2020 Oct. Vol. 22, N 5. Art. e13400.
12. Liang, G. The human virome: assembly, composition and host interactions / G. Liang, F. D. Bushman // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 514–527.
13. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors / D. Focosi [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Oct. Vol. 26. P. 1406–1410.
14. Torque teno virus primary infection kinetics in early childhood / E. Väisänen [et al.] // *Viruses*. 2022 Jun. Vol. 14, N 6. Art. 1277.
15. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma / M. Pifferi [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2005 Oct. Vol. 192, N 7. P. 1141–1148.
16. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults / M. Haloschan [et al.] // *Age (Dordr)*. 2014. Vol. 36, N 5. Art. 9716.
17. Maggi, F. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses / F. Maggi, M. Bendinelli // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2009. Vol. 331. P. 65–90.
18. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo / T. Vignolini [et al.] // *Virus Res.* – 2016 Jun. Vol. 217. P. 18–22.
19. Plasma Torquetenovirus (TTV) microRNAs and severity of COVID-19 / M. A. Stincarelli [et al.] // *Virol. J.* 2022 May. Vol. 19, N 1. P. 79.
20. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) / J. Schmitz [et al.] // *Biol. Blood Marrow. Transplant.* 2020 Apr. Vol. 26, N 4. P. 643–650.
21. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune monitoring / D. Kulifaj [et al.] // *J. Clin. Virol.* 2018 Aug. Vol. 105. P. 118–127.
22. Quantification of torque teno virus viremia as a prospective biomarker for infectious disease in kidney allograft recipients / R. Strassl [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2018 Sep. Vol. 218, N 8. P. 1191–1199.
23. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation / M. Fernandez-Ruiz [et al.] // *Am. J. Transplant.* 2019 Apr. Vol. 19, N 4. P. 1139–1149.
24. A human torque teno virus encodes a microRNA that inhibits interferon signaling / R. P. Kincaid [et al.] // *PLoS Pathog.* 2013. Vol. 9, N 12. Art. e1003818.
25. The virome and its major component, anellovirus, a convoluted system molding human immune defenses and possibly affecting the development of asthma and respiratory diseases in childhood / G. Freer [et al.] // *Front. Microbiol.* 2018 Apr. Vol. 9. P. 686.
26. Associations between sputum torque teno virus load and lung function and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Y. Xie [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. 2021 Apr. Vol. 8. Art. 618757.
27. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9 / J. Rocchi [et al.] // *Virology*. 2009 Nov. Vol. 394, N 2. P. 235–242.
28. Berlin, D. A. Severe Covid-19 / D. A. Berlin, R. M. Gulick, F. J. Martinez // *N. Engl. J. Med.* 2020 Dec. Vol. 383, N 25. P. 2451–2460.
29. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far / D. Ragab [et al.] // *Front. Immunol.* 2020 Jun. Vol. 11. P. 1446.
30. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes / D. E. Leisman [et al.] // *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec. Vol. 8, N 12. P. 1233–1244.
31. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis / J. S. Musuuzza [et al.] // *PLoS ONE*. 2021 May. Vol. 16, N 5. Art. e0251170.
32. Torque teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant / D. Focosi [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2014 Aug. Vol. 210, N 4. P. 667–668.
33. Torque teno virus in liver diseases: on the way towards unity of view / V. I. Reshetnyak [et al.] // *World J. Gastroenterol.* 2020 Apr. Vol. 26, N 15. P. 1691–1707.
34. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency / D. Focosi [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* 2010 Jan. Vol. 87, N 1. P. 107–116.
35. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A. H. Walton [et al.] // *PLoS One*. 2014 Jun. Vol. 9, N 2. Art. e98819.
36. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells / D. Focosi [et al.] // *J. Gen. Virol.* 2015 Jan. Vol. 96, pt. 1. P. 115–117.
37. Torque Teno virus load as a biomarker of immunosuppression? New hopes and insights / K. Béland [et al.] // *J. Infect. Dis.* 2014 Aug. Vol. 210, N 4. P. 668–670.
38. Thom, K. Progression towards AIDS leads to increased Torque teno virus and Torque teno minivirus titers in tissues of HIV infected individuals / K. Thom, J. Petrik // *J. Med. Virol.* 2007 Jan. Vol. 79, N 1. P. 1–7.
39. Masouridi-Levrat, S. Immunological Basis of Bone

- Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / S. Masouridi-Levrat, F. Simonetta, Y. Chalandon // *Front. Immunol.* 2016 Sep. Vol. 7. P. 362.
40. Torque teno virus load as marker of rejection and infection in solid organ transplantation - A systematic review and meta-analysis / A. L. Rijn [et al.] // *Rev. Med. Virol.* – 2023 Jan. Vol. 33, N 1. Art. e2393.
41. Herpes DNAemia and TTVviremia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study / F. Mallet [et al.] // *Front. Immunol.* 2021 Nov. Vol. 12. Art. 698808.
42. Torres, L. K. Sepsis-induced immunosuppression / L. K. Torres, P. Pikkers, T. Poll // *Annu. Rev. Physiol.* 2022 Feb. Vol. 84. P. 157–181.
43. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation / I. Görzer [et al.] // *J. Heart. Lung. Transplant.* 2014 Mar. Vol. 33, N 3. P. 320–323.
44. Early post-transplant torquetenovirus viremia predicts cytomegalovirus reactivations in solid / F. Maggi [et al.] // *Sci. Rep.* 2018 Oct. Vol. 8, N 1. Art. 15490.

Поступила 18.07.2023 г.

Принята в печать 20.12.2023 г.

## References

1. Bisceglie AMD. TT virus and other anelloviruses. UpToDate. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tt-virus-and-other-anelloviruses/print>. [Accessed 19th January 2024].
2. King AMQ, Lefkowitz E, Adams MJ, Carstens EB, ed. *Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Amsterdam, et al: Elsevier; 2012. 1327 p.
3. Gore EJ, Gard L, Niesters HGM, Van Leer Buter CC. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jun;10:1168400. doi: 10.3389/fmed.2023.1168400
4. Sarairah H, Bdour S, Gharaibeh W. The molecular epidemiology and phylogeny of Torque teno virus (TTV) in Jordan. *Viruses.* 2020 Jan;12(2):165. doi: 10.3390/v12020165
5. Osipkina OV, Voropaev EV, Mitsura VM, Zyatkov AA, Tereshkov DV, Perevolotskaya TV, i dr. Torquetenovirus: prevalence and peculiarities of PCR diagnosis. *Problemy Zdorov'ya Ekologii.* 2018;(3):85-90. (In Russ.). doi: 10.51523/2708-6011.2018-15-3-17
6. Maev IV, Karlovich TI, Burmistrov AI, Chekmazov IA, Andreev DN, Reshetnyak VI. Current understanding of the role of torque teno virus (TTV) in liver disease. *Ros Zhurn Gastroenterologii Hepatologii Koloproktologii.* 2020;30(4):7-22. (In Russ.). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-7-22
7. Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Jul;22(7):589-93. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.007
8. Redondo N, Navarro D, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Viruses, friends, and foes: the case of Torque teno virus and the net state of immunosuppression. *Transpl Infect Dis.* 2022 Apr;24(2):e13778. doi: 10.1111/tid.13778
9. Giacconi R, Maggi F, Macera L, Spezia PG, Pistello M, Provinciali M, et al. Prevalence and loads of torquetenovirus in the European MARK-AGE study population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020 Sep;75(10):1838-1845. doi: 10.1093/gerona/glz293
10. Giacconi R, Maggi F, Macera L, Pistello M, Provinciali M, Giannecchini S, et al. Torquetenovirus (TTV) load is associated with mortality in Italian elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2018 Oct;112:103-111. doi: 10.1016/j.exger.2018.09.003
11. Davis JS, Chu G, Pathinayake P, Jones D, Giffard P, Macera L, et al. Seroprevalence of Torque Teno Virus in hemodialysis and renal transplant patients in Australia: A cross-sectional study. *Transpl Infect Dis.* 2020 Oct;22(5):e13400. doi: 10.1111/tid.13400
12. Liang G, Bushman FD. The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2021;12:514-27. doi: 10.1038/s41579-021-00536-5
13. Focosi D, Spezia PG, Macera L, Salvadori S, Navarro D, Lanza M, et al. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Oct;26(10):1406-10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.011
14. Väisänen E, Kuisma I, Mäkinen M, Ilonen J, Veijola R, Toppari Jorma, et al. Torque teno virus primary infection kinetics in early childhood. *Viruses.* 2022 Jun;14(6):1277. doi: 10.3390/v14061277
15. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, Lanini L, De Marco E, Fornai C, et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis.* 2005 Oct;192(7):1141-8. doi: 10.1086/444389
16. Haloschan M, Bettesch R, Görzer I, Weseslindtner L, Kundi M, Puchhammer-Stöckl E. TTV DNA plasma load and its association with age, gender, and HCMV IgG serostatus in healthy adults. *Age (Dordr).* 2014;36(5):9716. doi: 10.1007/s11357-014-9716-2
17. Maggi F, Bendinelli M. Immunobiology of the Torque teno viruses and other anelloviruses. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;331:65-90. doi: 10.1007/978-3-540-70972-5\_5
18. Vignolini T, Macera L, Antonelli G, Pistello M, Maggi F, Giannecchini S. Investigation on torquetenovirus (TTV) microRNA transcriptome in vivo. *Virus Res.* 2016 Jun;217:18-22. doi: 10.1016/j.virusres.2016.03.003
19. Stincarelli MA, Baj A, Guidotti B, Spezia PG, Novazzi F, Lucenteforte E, et al. Plasma Torquetenovirus (TTV) microRNAs and severity of COVID-19. *Viol J.* 2022 May;19(1):79. doi: 10.1186/s12985-022-01812-3
20. Schmitz J, Kobbe G, Kondakci M, Schuler Esther, Magorsch M, Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020 Apr;26(4):643-650. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.002
21. Kulifaj D, Durgueil-Larivière B, Meynier F, Munteanu E, Pichon N, Dubé M, et al. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune

- monitoring. *J Clin Virol.* 2018 Aug;105:118-27. doi: 10.1016/j.jcv.2018.06.010
22. Strassl R, Schiemann M, Doberer K, Görzer I, Puchhammer-Stöckl E, Eskandary F, et al. Quantification of torque teno virus viremia as a prospective biomarker for infectious disease in kidney allograft recipients. *J Infect Dis.* 2018 Sep;218(8):1191-9. doi: 10.1093/infdis/jiy306
  23. Fernández-Ruiz M, Albert E, Giménez E, Ruiz-Merlo T, Parra P, López-Medrano F, et al. Monitoring of alphatorquevirus DNA levels for the prediction of immunosuppression-related complications after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2019 Apr;19(4):1139-49. doi: 10.1111/ajt.15145 Epub 2018 Nov 10.
  24. Kincaid RP, Burke JM, Cox JC, de Villiers EM, Sullivan CS. A human torque teno virus encodes a microRNA that inhibits interferon signaling. *PLoS Pathog.* 2013;9(12):e1003818. doi: 10.1371/journal.ppat.1003818
  25. Freer G, Maggi F, Pifferi M, Di Cicco ME, Peroni DG, Pistello M. The virome and its major component, anellovirus, a convoluted system molding human immune defenses and possibly affecting the development of asthma and respiratory diseases in childhood. *Front Microbiol.* 2018 Apr;9:686. doi: 10.3389/fmicb.2018.00686
  26. Xie Y, Xue Q, Jiao W, Wu J, Yu Y, Zhao L, et al. Associations between sputum torque teno virus load and lung function and disease severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Front Med (Lausanne).* 2021 Apr;8:618757. doi: 10.3389/fmed.2021.618757
  27. Rocchi J, Ricci V, Albani M, Lanini L, Andreoli E, Macera L, et al. Torquetenovirus DNA drives proinflammatory cytokines production and secretion by immune cells via toll-like receptor 9. *Virology.* 2009 Nov;394(2):235-42. doi: 10.1016/j.virol.2009.08.036
  28. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec;383(25):2451-60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
  29. Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020 Jun;11:1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
  30. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020 Dec;8(12):1233-44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
  31. Musuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 May;16(5):e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170
  32. Focosi D, Macera L, Pistello M, Maggi F. Torque teno virus viremia correlates with intensity of maintenance immunosuppression in adult orthotopic liver transplant. *J Infect Dis.* 2014 Aug;210(4):667-8. doi: 10.1093/infdis/jiu209
  33. Reshetnyak VI, Maev IV, Burmistrov AI, Chekmazov IA, Karlovich TI. Torque teno virus in liver diseases: on the way towards unity of view. *World J Gastroenterol.* 2020 Apr;26(15):1691-707. doi: 10.3748/wjg.v26.i15.1691
  34. Focosi D, Bestagno M, Burrone O, Petrini M. CD57+ T lymphocytes and functional immune deficiency. *J Leukoc Biol.* 2010 Jan;87(1):107-16. doi: 10.1189/jlb.0809566
  35. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One.* 2014 Jun;9(2):e98819. doi: 10.1371/journal.pone.0098819
  36. Focosi D, Macera L, Boggi U, Nelli LC, Maggi F. Short-term kinetics of torque teno virus viraemia after induction immunosuppression confirm T lymphocytes as the main replication-competent cells. *J Gen Virol.* 2015 Jan;96(Pt 1):115-117. doi: 10.1099/vir.0.070094-0
  37. Béland K, Dore-Nguyen M, Gagné MJ, Patey N, Brassard J, Alvarez F, et al. Torque Teno virus load as a biomarker of immunosuppression? New hopes and insights. *J Infect Dis.* 2014 Aug;210(4):668-70. doi: 10.1093/infdis/jiu210
  38. Thom K, Petrik J. Progression towards AIDS leads to increased Torque teno virus and Torque teno minivirus titers in tissues of HIV infected individuals. *J Med Virol.* 2007 Jan;79(1):1-7. doi: 10.1002/jmv.20756
  39. Masouridi-Levrat S, Simonetta F, Chalandon Y. Immunological Basis of Bone Marrow Failure after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2016 Sep;7:362. doi: 10.3389/fimmu.2016.00362
  40. van Rijn AL, Roos R, Dekker FW, Rotmans JI, Felkamp MW. Torque teno virus load as marker of rejection and infection in solid organ transplantation - A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2023 Jan;33(1):e2393. doi: 10.1002/rmv.2393
  41. Mallet F, Diouf L, Meunier B, Perret M, Rainier F, Leissner P, et al. Herpes DNAemia and TTV viremia in Intensive Care Unit Critically Ill Patients: A Single-Centre Prospective Longitudinal Study. *Front Immunol.* 2021 Nov;12:698808. doi: 10.3389/fimmu.2021.698808
  42. Torres LK, Pikkers P, Poll T. Sepsis-induced immunosuppression. *Annu Rev Physiol.* 2022 Feb;84:157-81. doi: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214
  43. Görzer I, Haloschan M, Jaksch P, Klepetko W, Puchhammer-Stöckl E. Plasma DNA levels of Torque teno virus and immunosuppression after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014 Mar;33(3):320-3. doi: 10.1016/j.healun.2013.12.007
  44. Maggi F, Focosi D, Statzu M, Bianco G, Costa C, Macera L, et al. Early post-transplant torquetenovirus viremia predicts cytomegalovirus reactivations in solid. *Sci Rep.* 2018 Oct;8(1):15490. doi: 10.1038/s41598-018-33909-7

Submitted 18.07.2023

Accepted 20.12.2023

**Сведения об авторах:**

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, e-mail: vmsemenov@mail.ru – Семенов Валерий Михайлович;

Т.И. Дмитраченко – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.К. Зенькова – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

С.К. Егоров – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

И.А. Лятос – к.м.н., доцент, начальник военной кафедры, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.А. Марченко – ассистент кафедры офтальмологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.Н. Кизименко – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

К.А. Савочкина – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Т.А. Аксинушкина – старший преподаватель военной кафедры, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

А.М. Каштанов – зам. главного врача (по медицинской части), Витебская областная клиническая больница.

**Information about authors:**

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, E-mail: vmsemenov@mail.ru – Valery M.Semenov;

T.I. Dmitrachenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.K. Ziankova – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

S.K. Yahorau – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

I.A. Lyatos – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Military Chair, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.A. Marchenko – lecturer of the Chair of Ophthalmology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.N. Kizimenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

K.A. Savochnikina – lecturer of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

T.A. Aksinushkina – senior lecturer of the Military Chair, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

A.M. Kashtanov – deputy chief physician for medical affairs, Vitebsk Regional Clinical Hospital.